

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Professor Dr. R. Duesberg

**Der Einfluß einer blutdrucksenkenden Substanz
2- (2,6- Dichlorphenylamino) -2- Imidazolinhydrochlorid
auf die pressorische Aktivität von Noradrenalin,
Adrenalin und Angiotensin bei der Ratte**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Bernhard Mandrella
aus Berlin

Mainz 1968

AUS DER 1. MEDIZINISCHEN KLINIK UND POLIKLINIK
DER JOHANNES GUTENBERG - UNIVERSITÄT MAINZ
DIREKTOR : PROFESSOR DR. R. DUESBERG

DER EINFLUSS EINER BLUTDRUCKSENKENDEN SUBSTANZ
2- (2,6-DICHLORPHENYLAMINO)-2-IMIDAZOLINHYDROCHLORID
AUF DIE PRESSORISCHE AKTIVITÄT VON NORADRENALIN,
ADRENALIN UND ANGIOTENSIN BEI DER RATTE

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER JOHANNES GUTENBERG - UNIVERSITÄT MAINZ

VORGELEGT VON
BERNHARD MANDRELLA
AUS BERLIN

MAINZ 1968



DEKAN:	PROF. DR. SCHÜRMANN
REFERENT:	PROF. DR. HÄNZE
KORREFERENT:	PROF. DR. WOLFF

Der Einfluß einer blutdrucksenkenden Substanz

2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-Imidazolinhydrochlorid

auf die pressorische Aktivität von Noradrenalin,

Adrenalin und Angiotensin bei der Ratte

Einleitung :

Die blutdrucksenkende Wirkung des Imidazolinderivates 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-Imidazolin, im folgenden DCAI genannt (als Catapresan im Handel), wurde in tierexperimentellen Arbeiten gezeigt (1,2). Klinische Untersuchungen unterstützten diese Befunde an normotonen und hypertonen Personen (3-15). Der genaue Angriffspunkt ist bislang nicht bekannt. Es wird eine zentrale Sympathikus-hemmung, insbesondere eine Dämpfung der medullären Kreislaufzentren angenommen (16,17).

Die Zufuhr blutdrucksenkender Substanzen wie Reserpin, Guanethidin, Brétylium und von Ganglienblockern führt ebenso wie eine salzarme Diät oder die Gabe von Saluretica zu einer Änderung der pressorischen Aktivität von Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin. Daher interessierte die Frage, ob die akute oder chronische Verabreichung von DCAI eine ähnliche Veränderung nach sich zieht.

Methodik:

Als Versuchstiere dienten weibliche Sprague-Dawley Ratten im Gewicht von 140-180g. Futter und Leitungswasser standen bis Versuchsbeginn ad libitum zur Verfügung.

Die Praeparation erfolgte zunächst in Aethernarkose. In die V. jugularis sinistra wurde ein Polyäthylen = schlauch geschoben, durch den als Narkotikum Chloralose-Urethan (α - D-(+)-glucochloralose 1,0 , Urethan 33,0 , Aqua dest. ad 100,0) 0,4 ml, sowie im weiteren Verlauf die Substanzen Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin gegeben wurden. Die Atemwege wurden durch eine Trachealkanüle freigehalten. Danach wurde ein Polyäthylenschlauch in die A. carotis communis dextra eingebunden. Die Registrierung des Blutdruckes erfolgte mittels Hg-Manometer auf einem Rußkymographion. Weitere Meßgrößen wie Atemfrequenz, Pulsfrequenz und Herzminutenvolumen ließen sich bei der einfachen Versuchsanordnung nicht erheben. Die Rectaltemperatur wurde auf 36°- 38°C gehalten (Wärmelampe).

Es wurden 4 Gruppen zu je 6 Tieren gebildet. Den Tieren der 1. Gruppe wurde zu Beginn 100 μ g DCAI/kg i.v. injiziert. Die Tiere der 2. Gruppe erhielten zur Kontrolle das entsprechende Volumen 0,9% NaCl-Lösung. Das 3. Kollektiv wurde 10 Tage lang mit 100 μ g DCAI/kg s.c. täglich vorbehandelt. Am 11. Tag erfolgte 10 Stunden nach der letzten Injektion die Praeparation; danach 100 μ g DCAI/kg i.v.. Zur Kontrolle erhielt ein 4. Kollektiv die entsprechende Vorbehandlung mit 0,9 % NaCl-Lösung s.c.; am 11. Tag erfolgte 10 Stunden nach der letzten Injektion die Praeparation. Alle Versuche dauerten 4 Stunden und 10 Minuten. DCAI in den Kollektiven 1 und 3, sowie die entsprechenden Volumina 0,9 % NaCl in den Gruppen 2 und 4 wurden 50 min. nach Beginn der Narkose i.v. injiziert. 30 min. später begann die Gabe der pressorisch

Substanzen. Hierbei wurden in allen Versuchen die Injektionsvolumina konstant (0,1 ml) gehalten. Nach jeder Injektion wurde die Venenkanüle mit 0,02 ml 0,9 % NaCl ausgespült. Der Abstand zwischen den einzelnen Gaben der pressorischen Substanzen betrug 10 min.. Das jedem Versuchstier verabreichte Gesamtvolumen betrug maximal 2,5 ml. In Vorversuchen war nach Gabe von 2,5 ml 0,9 % NaCl verteilt auf die Versuchsdauer keine Beeinflussung des Blutdruckverlaufes festzustellen.

Bei der Planung der Versuche wurden Faktoren berücksichtigt, die auf die Ergebnisse hätten Einfluß nehmen können. Die Dauer der Versuche, die unterschiedliche Blutdrucklage zu Anfang und am Ende, die gegenseitige Beeinflussung zugeführter Substanzen und die Reihenfolge ihrer Verabreichung waren als mögliche Einflußgrößen zu eliminieren, weswegen den Tieren Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin gemäß folgenden Anordnungen injiziert wurden :

a = H (Angiotensin), A (Adrenalin), N (Noradrenalin)

b = N A H

c = A H N

d = H N A

e = A N H

f = N H A

Jede dieser 6 Anordnungen (Permutationen) wurde pro Tier einmal in verschiedenen Reihenfolgen verabreicht, d.h. jedes Tier 18 Injektionen blutdrucksteigernder Substanzen.

Um jeden systematischen Trend im Versuchsablauf auszuschalten, wurden die Permutationen entsprechend dem Lateinischen Quadrat so angeordnet, daß jedes Tier eine andere Reihenfolge von

Permutationen erhielt. Von allen Möglichkeiten traf die Wahl zufällig folgende Schemata :

Kontrollgruppen

akut

nach 11 Tagen

b	c	f	a	e	d
f	a	d	e	c	b
c	d	a	b	f	e
a	b	e	f	d	c
d	e	b	c	a	f
e	f	c	d	b	a

1
2
3
4
5
6

b	f	a	c	e	d
e	c	d	f	b	a
c	a	b	d	f	e
f	d	e	a	c	b
a	e	f	b	d	c
d	b	c	e	a	f

Vorbehandlung mit DCAI

akut

nach 11 Tagen

a	f	b	e	c	d
c	b	d	a	e	f
f	e	a	d	b	c
d	c	e	b	f	a
e	d	f	c	a	b
b	a	c	f	d	e

1
2
3
4
5
6

e	b	c	f	a	d
b	e	f	c	d	a
d	a	b	e	f	c
a	d	e	b	c	f
f	c	d	a	b	e
c	f	a	d	e	b

jeder Buchstabe entspricht einer bestimmten Reihenfolge der pressorischen Substanzen (s.S. 3).

a = H A N b = N A H c = A H N
d = H N A e = A N H f = N H A

Jede dieser 6 Anordnungen (Permutationen) wurde pro Tier

einmal nach den obengenannten Schemata verabreicht, d.h. jedes Tier erhielt 18 Injektionen blutdrucksteigernder Substanzen.

So bekam z.B. das 1. Tier im akuten Kontrollversuch die Substanzen in der Reihenfolge:

N	A	H	A	H	N	N	H	A	H	A	N	A	N	H	H	N	A
	b			c			f			a			e			d	

Folgende Substanzen wurden verwendet :

DCAI (Catapresan ; C.H. Boehringer Ingelheim)	100 μ g/kg
Angiotensin (Hypertensin ; Ciba AG Basel)	5 ng/ 160 g
Adrenalin (Suprarenin ; Hoechst AG Frankfurt)	1 μ g/ 160 g
Noradrenalin (Arterenol ; Hoechst AG Frankfurt)	1 μ g/ 160 g

Auswertung :

Die statistische Auswertung erfolgte nach der mehrfachen Varianzanalyse, die ein statistisches Verfahren ist, das aus der Gesamtstreuung die Streuungen einzelner Einflußgrößen (sog. Faktoren) sowie deren gegenseitige Beeinflussung eliminiert und die Mittelwerte der Einflußgrößen unabhängig voneinander beurteilt. Als bedeutende Einflußgrößen wurden bei dem vorliegenden Versuchsplan Tiere, Vorbehandlung, zugeführte Substanzen und die Reihenfolge in der sie verabreicht wurden , angesehen.

Mit Hilfe sog. orthogonaler Vergleiche wurden die Wirkungen und Wechselwirkungen der Faktoren aufgegliedert.

In die Berechnungen wurden Blutdruckausgangslage und Ausschlagshöhe (Amplituden) in mm Hg aufgenommen.

Ergebnisse :

Die zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse der Varianzanalysen in Tabelle 1 (s.S.7) sowie die Tabellen 2-5 der Varianzanalysen (s.Anhang) zeigen, daß die Faktoren 1 - 4 (Vorbehandlung, Versuchstiere, Medikamente und die Reihenfolge ihrer Verabreichung) eine Wirkung auf die Amplituden und, mit Ausnahme von Faktor 3, auf Blutdruckausgangswerte hatten.

Insbesondere interessierte die Wechselwirkung 1 3 (Vorbehandlung - Medikamente).

1. Die Gabe von DCAI ($100 \mu\text{g}/\text{kg}$) führte zu einer kurzfristigen Blutdrucksteigerung, der eine langdauernde Blutdrucksenkung folgte (Abb. 1)

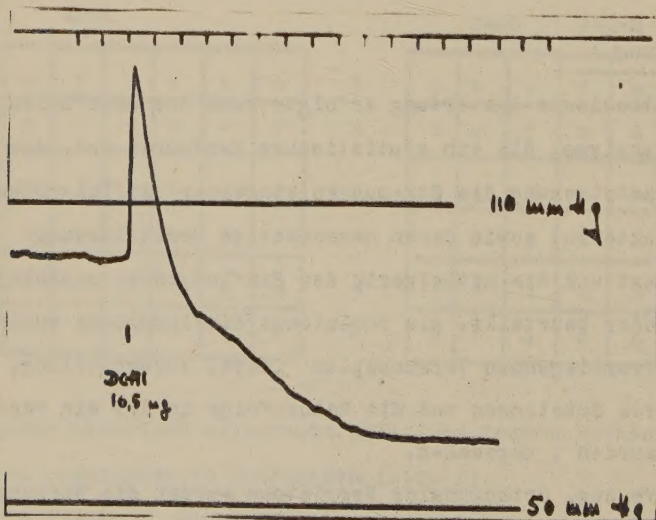


Abb. 1 : Ratte, 165 g ; Vorversuch; nach Gabe von $100 \mu\text{g}$ DCAI/kg ($16,5 \mu\text{g}$) RR - Anstieg auf ca. 135 mm Hg, danach Abfall auf ca. 65 mm Hg

TABELLE 1

Zusammengefasste Darstellung der Ergebnisse
der Varianzanalyse

Blutdruckwerte in der
Reihenfolge der Versuchsanordnung

Faktor	Varianz	Ausgangswert	Amplitude
1	Vorbehandlung	+++	+++
2(1)	Individuen	+++	+++
3	Medikamente NAH	-	+++
4	Reihenfolge	+++	+++
13	Vorbehandlung/ Medikamente	-	++
14	Vorbehandlung/ Reihenfolge	+++	-
23(1)	Individuen/ Medikamente	-	+++
24(1)	Individuen/ Reihenfolge	+++	+++
34	Medikamente/ Reihenfolge	-	+++
134	Medikamente/ Vorbehandlung/ Reihenfolge	-	-

+++ Signifikante Wirkung; Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,001$

++ Signifikante Wirkung; Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0,01$

- statistisch unauffällige Wirkung

(s. auch Legende zu den Varianzanalytischen Tabellen
im Anhang)

Es bestand weder ein Unterschied zwischen den akut und chronisch vorbehandelten Tieren, noch innerhalb der Kontrollgruppen in Bezug auf die Blutdruckausgangswerte und die Amplituden. Die Gesamtmittelwerte der einzelnen Kollektive sind im folgendem Schema angegeben (s. orthogonale Vergleiche 1 im Anhang) :

Ausgangswerte in mm Hg Amplituden in mm Hg

1 (Kontrolle akut)	86.88	28.33
2 (Kontrolle chronisch)	87.85	29.47
3 (Vorbehandlung akut)	61.96	44.12
4 (Vorbehandlung chronisch)	69.88	43.25

2. Die pressorischen Substanzen hatten in der angewandten Dosis (s.S.5) eine unterschiedliche Blutdruckwirksamkeit. Den Mittelwerten und den dazugehörigen orthogonalen Vergleichen (s. orthogonale Vergleiche 2 im Anhang) ist zu entnehmen , daß Noradrenalin und Adrenalin gleich wirkten, Angiotensin schwächer wirkte :

Noradrenalin	48.24	
Adrenalin	45.77	Mittelwerte
Angiotensin	13.88	in mm Hg

3. Im Verlauf aller Kontrollversuche kam es zu einer deutlicher Abnahme der Blutdruckausgangswerte. Ein gleicher Trend war bei den mit DCAI vorbehandelten Tieren nicht festzustellen .

	Kontrollen		Vorbehandlung mit DCAI	
	akut	chronisch	akut	chronisch
1	99.9	98.3	65.8	72.3
2	91.	91.6	64.2	76.5
3	88.4	64.7	67.5	75.1
4	85.2	78.6	62.1	68.3
5	78.5	72.5	59.3	63.6
6	77.5	69.6	60.3	64.3

Mittelwerte in mm Hg ; 1 - 6 entsprechend der Reihenfolge im Versuch a - f ;

Im Verlaufe aller Versuche nahmen die Amplituden in der ersten Versuchshälfte ab. In der zweiten Versuchshälfte stiegen die Mittelwerte der durch Noradrenalin hervorgerufenen Amplituden wieder an :

	Noradrenalin	Angiotensin	Adrenalin
1.	51.88	17.13	59.58
2.	44.20	14.54	47.75
3.	40.46	12.33	39.17
4.	46.13	14.46	42.00
5.	51.67	11.57	46.21
6.	55.08	13.13	45.92

Mittelwerte der Amplituden in mm Hg

1 - 6 = Reihenfolge der Gabe im Verlaufe eines Versuches

4. Die akute und chronische (10 tägige) Vorbehandlung mit 100 μ g DCAI/kg verstärkte signifikant die pressorische Aktivität von Noradrenalin und Adrenalin in gleicher Größenordnung (s. Abb. 2 und 3)

Die chronische Verabreichung von 100 μ g DCAI/kg verstärkte signifikant die pressorische Aktivität des Angiotensin (s. orthogonale Vergleiche 3 im Anhang)

	Noradrenalin	Adrenalin	Angiotensin
1.	39.47	33.14	12.39
2	39.94	38.19	10.28
3	59.94	57.92	14.50
4	53.58	57.83	18.33

1 = Kontrolle akut

2 = Kontrolle chronisch

3 = Vorbehandlung akut

4 = Vorbehandlung chronisch

Mittelwerte in mm Hg

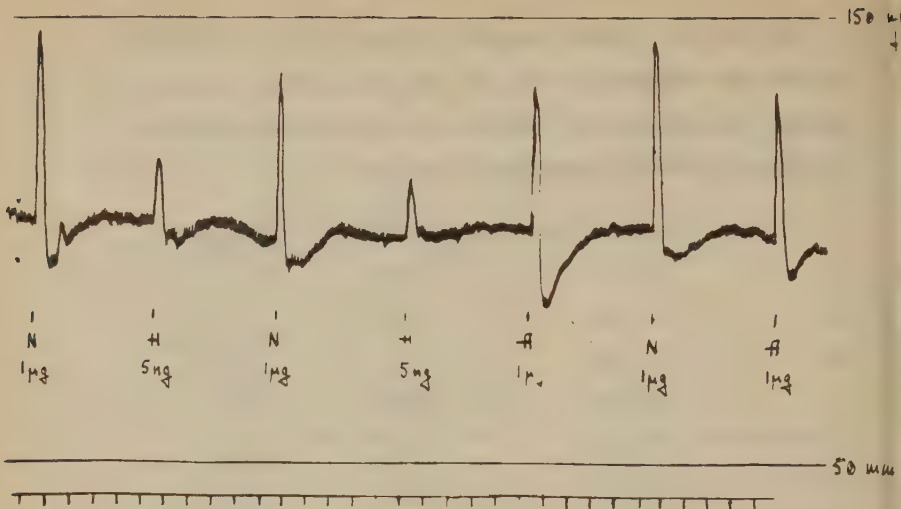


Abb. 2 : Ratte 163 g ; chron. Leerversuch Nr. 5; bei N, H und A wurden die Substanzen Noradrenalin, Angiotensin und Adrenalin in der entsprechenden Dosis verabreicht. Zeitmarkierung 2 min.

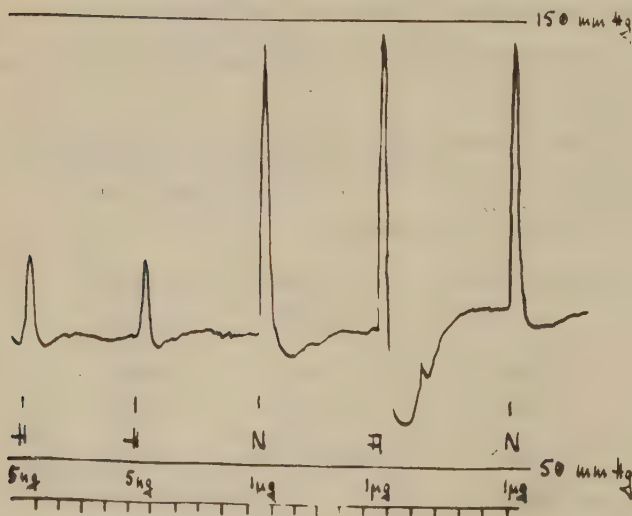


Abb. 3 :
Ratte 160 g ;
akute Vorbehand-
lung mit DCAI Nr.

Auch änderte sich das Wirkungsverhältnis der Substanzen Noradrenalin und Adrenalin zu Angiotensin nach Vorbehandlung mit DCAI.

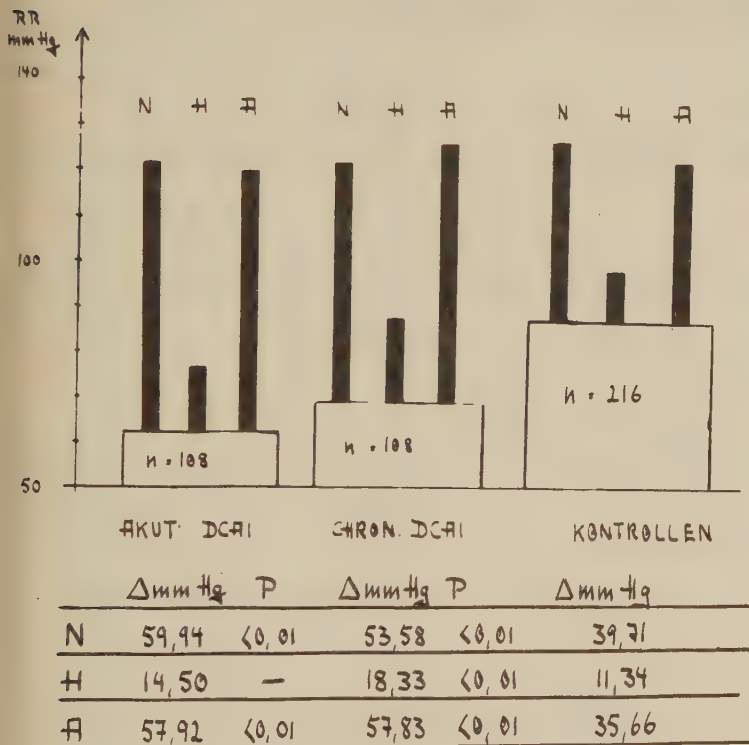


Abb. 4: zusammenfassende Übersicht im Säulendiagramm .

Wirkung der akuten und chron. Vorbehandlung mit DCAI auf die pressorische Aktivität von Noradrenalin (N), Adrenalin (A) und Angiotensin (H); daneben Kontrollen; n= Gesamtzahl der pro Versuchskollektiv (s.S.3) verabreichten Injektionen pressor. Substanzen. Die Basis der Säulen gibt die Blutdruckausgangslage an (s.S.8), die Höhen der Säulen die Amplituden in mm Hg

5. Die Art der Permutationen, d.h. die auf S. 4 angegebene Reihenfolge der Injektionen, beeinflusst weder Blutdruckausgangswerte noch die Amplituden.

Diskussion :

Die signifikante Verstärkung der pressorischen Aktivität von Noradrenalin und Adrenalin nach akuter und chronischer Vorbehandlung mit $100 \mu\text{g}$ DCAI/kg sowie die von Angiotensin nach chronischer Vorbehandlung entspricht qualitativ der anderer Substanzen, die als Antihypertensiva im Gebrauch sind oder waren.

Eine solche Änderung ist vom Reserpin, dem Guanethidin, dem Bretylium sowie von den Ganglienblockern bekannt (18,19). Dagegen ist nach diätetischem Kochsalzentzug sowie nach längerdauernder Gabe von Salidiuretica die pressorische Aktivität von Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin herabgesetzt (20, 21, 22; ausführliche Literatur bei 19).

Während für die letztere Wirkung eine mit der Änderung des Elektrolytbestandes der Gefäßwand einhergehende verminderte Ansprechbarkeit der Gefäße als Ursache angesehen wird - der entgegengesetzte Effekt tritt nach Belastung mit NaCl und Mineralocorticoiden auf (23) - scheint für die verstärkte Wirksamkeit pressorischer Substanzen nach Gabe obengenannter Stoffe eine Herabsetzung des Vasomotorentonus Ursache zu sein (2). Nach FLUMMER steht dieser Effekt wahrscheinlich in Beziehung zu einer erhöhten Empfindlichkeit der Blutgefäße, die sozusagen infolge der Abnahme des Noradrenulingehaltes der sie innervierenden Nerven "denerviert" sind (19).

Es ist bekannt, daß die Denervierung von Gefäßen eine verstärkte Ansprechbarkeit auf pressorische Substanzen nach sich zieht. Die Gabe von Ganglienblockern stellt eine pharmakologische Denervierung dar. Ähnlich ist auch die Wirkung von Reserpin,

Guanethidin und Bretylium anzusehen, die über verschiedene Angriffsmechanismen, die nicht alle auf die postganglionären adrenergischen Nervenstrecken beschränkt sind oder dort durch mehr als einen Mechanismus zustande kommen (24), eine Herabsetzung des Gefäßtonus bewirken.

In diese Reihe ließe sich auf Grund der Versuchsergebnisse auch ein Teil der Wirksamkeit von DCAI einfügen.

Im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Arbeit stehen Befunde von HOEFFKE und KOBINGER (1) sowie von MERQUET et al. (26).

Letztere fanden nach Gabe von 0,15 - 0,3 mg DCAI i.v. pro Versuchsperson keine Beeinflussung der pressorischen Wirksamkeit von Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin. Ihre Versuche wurden an normotonen und hypertonen Versuchspersonen durchgeführt.

Der Blutdruck wurde unblutig gemessen.

Dagegen fanden HOEFFKE und KOBINGER (1) an narkotisierten Kanarienvögeln bei Gabe von $100\mu\text{g}$ - 10 mg DCAI/kg eine "adrenolytische" Wirkung, bei Gabe von $10\mu\text{g}$ DCAI/kg jedoch eine Umkehr dieses Effektes, also eine Verstärkung. Auch unterschieden sich die Dosen der pressorischen Substanzen.

Es ist daher zunächst zu vermuten, daß die widersprüchlichen Ergebnisse bedingt sind durch die unterschiedlichen Dosierungen sowohl des DCAI als auch der pressorisch wirksamen Substanzen.

Zusammenfassung :

Es wurde die Beeinflussung der pressorischen Aktivität von Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin durch akute und chronische Verabreichung von DCAI untersucht. Bei den angewandten Dosen wurde eine Verstärkung der Blutdruckwirksamkeit von Noradrenalin und Adrenalin nach akuter und chronischer Gabe des DCAI sowie eine Verstärkung der Wirksamkeit des Angiotensin nach chronischer DCAI-Verabreichung gefunden. Ähnliche Beeinflussungen sind auch von anderen Antihypertonika bekannt. Eine Herabsetzung des Sympathikotonus könnte als Ursache diskutiert werden.

Legende zu den Tabellen der Varianzanalyse

Die Spalte 2 gibt die Ursache der Variabilität an. Die Faktoren in Spalte 1 werden fortlaufend numeriert, wobei 2(1) im varianzanalytischen Modell andeutet, daß zwischen den Faktoren Vorbehandlung und Individuen(Tiere) eine hierarchische Beziehung besteht. Die Faktoren 13, 14, 23(1), 24(1), 34 und 134 geben die möglichen Wechselwirkungen an. Die 3. Spalte (Summe der Abweichungsquadrate = SAQ) kennzeichnet die durch die Faktoren oder Wechselwirkungen verursachten Anteile an der Gesamtvarianz. Die Division der SAQ durch die Anzahl der unabhängigen Werte (Freiheitsgrade = f-Spalte) ergibt die sog. Mittleren Abweichungsquadrate (MAQ), die das Maß für die durch den Einflußfaktor bzw. die Wechselwirkung bedingte Variabilität darstellen. Im F-Test (Spalte 6 und 7) wird geprüft, ob diese Variabilität größer ist, als nach der Versuchsstreuung zu erwarten. Vom vorliegenden Modell der Varianzanalyse ist es abhängig, welches MAQ als Bezugswert im Nenner des F-Tests verwendet werden muß (Spalte 6). Die erhaltenen F-Werte werden nach Tabellen der theoretischen F- Verteilung beurteilt. Die entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit wird in Spalte 8 bei Vorliegen von Unterschieden angegeben.

TABELLE 2

VARIANZANALYSE

BLUTDRUCKAUSGANGSWERTE IN DER REIHENFOLGE DER
VERSUCHSANORDNUNG

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	Vorbehandlung	42594.01	3	14198.	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	8.30	< 0.001
2(1)	Individuen	34195.14	20	1709.76	$MAQ_{2(1)}/MAQ_R$	57.36	< 0.001
3	Medikamente	59.76	2	29.88	$MAQ_3/MAQ_{23(1)}$	1.09	-
4	Reihenfolge	18957.52	5	3791.5	$MAQ_4/MAQ_{23(1)}$	36.63	< 0.001
13	Vorbehandlung/ Medikamente	474.29	6	79.05	$MAQ_{13}/MAQ_{23(1)}$	2.89	-
14	Vorbehandlung/ Reihenfolge	4202.95	15	280.20	$MAQ_{14}/MAQ_{24(1)}$	2.71	< 0.001
23(1)	Individuen/ Medikamente	1094.61	40	27.37	$MAQ_{23(1)}/MAQ_R$	0.92	
24(1)	Individuen/ Reihenfolge	10348.69	100	103.49	$MAQ_{24(1)}/MAQ_R$	3.48	< 0.001
34	Medikamente/ Reihenfolge	73.74	10	7.37	MAQ_{34}/MAQ_R	0.25	-
134	Med./Vorbeh./ Reihenfolge	914.54	30	30.48	MAQ_{134}/MAQ_R	1.03	-
Rest	Versuchsstreuung	5961.72	200	29.81			

TABELLE 3

VARIANZANALYSE

BLUTDRUCKAUSGANGSWERTE IN DER REIHENFOLGE

DER PERMUTATIONEN a - f

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	Vorbehandlung	42594.01	3	14198.	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	8.30	< 0.0
2(1)	Individuen	34195.14	20	1709.76	$MAQ_{2(1)}/MAQ_R$	62.46	< 0.0
3	Medikamente	59.76	2	29.88	$MAQ_3/MAQ_{23(1)}$	1.09	-
4	Permutation	288.60	5	57.72	$MAQ_4/MAQ_{24(1)}$	0.18	-
13	Vorbehandlung/ Medikamente	474.29	6	79.05	$MAQ_{13}/MAQ_{23(1)}$	2.89	-
14	Vorbehandlung/ Permutation	1562.98	15	104.20	$MAQ_{14}/MAQ_{24(1)}$	0.33	-
23(1)	Individuen/ Medikamente	1094.61	40	27.37	$MAQ_{23(1)}/MAQ_R$	0.99	1
24(1)	Individuen/ Permutation	31657.58	100	316.58	$MAQ_{24(1)}/MAQ_R$	11.75	< 0.0
34	Medikamente/ Permutation	554.07	10	55.40	MAQ_{34}/MAQ_R	2.02	-
134	Vorbehandlung/ Med./Permutation	921.43	30	30.71	MAQ_{134}/MAQ_R	1.12	-
Rest	Versuchsstreuung	5474.99	200	27.37			

TABELLE 4

VARIANZANALYSE

AMPLITUDEN IN DER REIHENFOLGE

DER VERSUCHSANORDNUNG

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	Vorbehandlung	23711.07	3	7903.69	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	12.15	<0.001
2(1)	Individuen	13009.77	20	650.49	$MAQ_{2(1)}/MAQ_R$	10.57	<0.001
3	Medikamente	108718.50	2	54395.25	$MAQ_3/MAQ_{23(1)}$	215.32	<0.001
4	Reihenfolge	5982.59	5	1196.52	$MAQ_4/MAQ_{24(1)}$	11.71	<0.001
13	Vorbehandlung/ Medikamente	6984.12	6	1164.02	$MAQ_{13}/MAQ_{23(1)}$	4.61	<0.01
14	Vorbehandlung/ Reihenfolge	1456.51	15	97.10	$MAQ_{14}/MAQ_{24(1)}$	0.95	-
23(1)	Individuen/ Medikamente	10098.37	40	252.46	$MAQ_{23(1)}/MAQ_R$	4.1	<0.001
24(1)	Individuen/ Reihenfolge	10219.73	100	102.19	$MAQ_{24(1)}/MAQ_R$	1.66	<0.001
34	Reihenfolge/ Medikamente	4072.94	10	407.29	MAQ_{34}/MAQ_R	6.62	<0.001
134	Vorbeh./Med./ Reihenfolge	2318.76	30	77.29	MAQ_{134}/MAQ_R	1.26	-
Rest	Versuchsstreuung	12307.29	200	61.54			

TABELLE 5

VARIANZANALYSE

AMPLITUDEN IN DER REIHENFOLGE

DER PERMUTATIONEN a - f

Faktor	Varianz	SAQ	f	MAQ	F-Test	F	P
1	Vorbehandlung	27311.06	3	7903.69	$MAQ_1/MAQ_{2(1)}$	12.15	<0.00
2(1)	Individuen	13009.77	20	650.49	$MAQ_{2(1)}/MAQ_R$	8.38	<0.00
3	Medikamente	108718.50	2	54359.25	$MAQ_3/MAQ_{23(1)}$	215.32	<0.00
4	Permutationen	214.65	5	42.93	$MAQ_4/MAQ_{24(1)}$	0.28	-
13	Vorbehandlung/ Medikamente	6984.12	6	1164.02	$MAQ_{13}/MAQ_{23(1)}$	4.61	<0.00
14	Vorbehandlung/ Permutationen	1921.34	15	128.09	$MAQ_{14}/MAQ_{24(1)}$	0.83	-
23(1)	Individuen/ Medikamente	10098.37	40	252.46	MAQ_{23}/MAQ_R	3.26	<0.00
24(1)	Individuen/ Permutationen	15522.84	100	155.23	$MAQ_{24(1)}/MAQ_R$	2.0	<0.00
34	Medikamente/ Permutationen	1738.55	10	173.86	MAQ_{34}/MAQ_R	2.24	-
134	Vorbeh./Med./ Permutationen	1453.26	30	48.44	MAQ_{134}/MAQ_R	0.62	-
Rest	Versuchsstreuung	15507.18	200	77.54			

ORTHOGONALE VERGLEICHE 1

Zerlegung der Wechselwirkung Vorbehandlung und Medikamente
in Bezug auf die Gesamtmittelwerte der Amplituden und
Blutdruckausgangswerte .

					Amplituden		Ausgangswerte	
	1	2	3	4	SAQ	P	SAQ	P
A	+1	-1	0	0	70.04	-	996.77	-
B	+1	+1	-1	-1	23600.78	< 0.01	38213.96	< 0.01
C	0	0	+1	-1	40.91	-	3384.47	-

Mittelwerte in mm Hg :	Amplituden	Ausgangswerte
1 (Kontrolle akut)	28.3	86.9
2 (Kontrolle chronisch)	29.5	82.6
3 (DCAI akut)	44.1	61.9
4 (DCAI chronisch)	43.3	69.8

n = 108

Die Vorzeichen + und - geben an, zu welcher Vergleichsseite
die entsprechende Gruppe (1 - 4) gehört. Die Summe = 0.

Die Ziffer 0 gibt an, daß kein Vergleich durchgeführt wird.

Im Vergleich A wird untersucht, ob sich die Amplituden und
Ausgangswerte der akuten und chronischen Kontrollen unterschieden.

Es bestand kein Unterschied. (

Im Vergleich B wird untersucht , ob sich die Amplituden und
Ausgangswerte der Kontrollen signifikant von denen der Vorbe-
handelten unterschieden. Es bestand ein deutlicher Unterschied.

Im Vergleich C wird untersucht , ob Unterschiede zwischen akut
und chronisch Vorbehandelten bestanden. Solche waren nicht vor-
handen.

ORTHOGONALE VERGLEICHE 2

Unterschiedliche Wirkungen der pressorischen Substanzen Noradrenalin, Adrenalin und Angiotensin werden untersucht.

Mittelwerte der Amplituden im mm Hg :

1 (Noradrenalin)	48.236111
2 (Angiotensin)	13.875
3 (Adrenalin)	46.770833

n = 144

	1	2	3	SAQ	P
A	+1	-2	+1	108607.34621	< 0.01
B	+1	0	-1	154.68587	-

Im Vergleich A wird untersucht, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den durch Noradrenalin und Adrenalin hervorgerufenen Amplituden und den durch Angiotensin verursachten Amplituden bestand. Angiotensin hatte eine andere pressorische Wirksamkeit als Noradrenalin und Adrenalin.

Im Vergleich B wird untersucht, ob sich die pressor. Wirksamkeit von Noradrenalin von der des Adrenalin unterschied. Kein signifikanter Unterschied.

ORTHOGONALE VERGLEICHE 3

Zerlegung der Wechselwirkungen Vorbehandlung - Medikamente

Mittelwerte der Amplituden in mm Hg :

	Noradrenalin	Angiotensin	Adrenalin
1 (Kontrolle akut)	39.47	12.39	33.14
2 (Kontrolle chronisch)	39.94	10.28	38.19
3 (DCAI akut)	59.94	14.50	57.92
4 (DCAI chronisch)	53.58	18.33	57.83

	Noradrenalin	Angiotensin	Adrenalin	SAQ	P
1	+1	-2	+1		
2	+1	-2	+1		
3	-1	+2	-1	5079.9	< 0.01
4	-1	+2	-1		

Im Vergleich wird untersucht, ob das Wirkungsverhältnis von Noradrenalin und Adrenalin zu Angiotensin nach Behandlung mit DCAI gegenüber den Kontrollen eine Änderung erfährt. Eine signifikante Änderung lag vor.

LITERATUR

1. HOEFFKE, W. und KOBINGER, W.:
Pharmakologische Wirkungen des 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-
2-Imidazolinhydrochlorids, einer neuen antihypertensiven
Substanz
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 16, 1038 - 1050 (1966)
2. KOBINGER, W. und WALLAND, A.:
Kreislaufuntersuchungen mit 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-
Imidazolinhydrochlorid
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 17, 292 - 300 (1967)
3. BAUM, P.:
Experimentelle Untersuchungen zur Nierenhaemodynamik
und zum Verhalten der Elektrolyte nach einmaliger Verab-
reichung von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-Imidazolin =
hydrochlorid
Arzneim.-Forsch.(Drug Res.) 16 , 1162 -1165 (1966)
4. BOCK, K.D., HEIMSOETH, V., MERGUET, P. und SCHÖNERMARK, J.:
Klinische und klinisch- experimentelle Untersuchungen
mit einer neuen Substanz : Dichlorphenylaminoimidazolin
Dtsch. med. Wschr. 40 , 1761 - 1770 (1966)
5. EHRINGER, H.:
Die Wirkung von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-Imidazolin =
hydrochlorid auf die Extremitätendurchblutung, den Blut =
druck und die Venenkapazität bei Normotonikern
Arzneim. Forsch.(Drug Res.) 16, 1165 - 1169 (1966)

6. FRANK, H und LOEWENISCH - LAGOIS, K.:
Therapeutische Prüfung und Untersuchung zur Nierenfunktion
mit einer neuen blutdrucksenkenden Substanz (St 155)
Dtsch. med. Wschr. 38, 1680 - 1686 (1966)

7. GRABNER, G., MICHALEK, P., POKORNY, D. und VORMITTAG, E.:
Klinische und experimentelle Untersuchungen mit der neuen
blutdrucksenkenden Substanz 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-
2- Imidazolinhydrochlorid
Arzneim. Forsch. (DRUG Res.) 16, 1174 - 1179 (1966)

8. HAAN, D.:
Kontinuierliche, automatische Blutdruckregistrierung nach
Verabreichung einer neuen antihypertensiven Substanz
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 1180 - 1183 (1966)

9. KNOBLOCH, H. und MORR, H.:
Einzeldosisstudien zur Wirkung von 2-(2,6-Dichlorphenyl -
amino)-2-Imidazolinhydrochlorid auf den Blutdruck und den
Puls bei Hypertonikern und zur Verträglichkeit
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 1169 - 1174 (1966)

10. KOCHSIEK, K. und FRITSCH, H.:
Die Wirkung eines Imidazolinderivates auf den arteriellen
Blutdruck, die Hämodynamik und die Ventilation
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 1154 - 1160 (1966)

11. KÜHN, K., FRISIUS, H. und OLOFFS, J.:
Erste klinische Erfahrungen mit einer blutdrucksenkenden
Imidazolin - Verbindung
Dtsch. med. Wschr. 49, 2205 - 2209 (1966)

12. LIEB, W. und RITTERS, K.:
Klinische Erfahrung mit einem neuen Hochdruckmittel
Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 16, 1610 - 1615 (1966)

13. MESSERISCH, J.:
Klinische Erfahrungen mit dem neuen Antihypertonikum Catapresan
Med. Klin. 61, 2078 - 2079 (1966)

14. MICHEL, D., ZIMMERMANN, W., NASSEHI, A. und SERAPHIM, P. :
Erste Beobachtungen über einen antihypertensiven Effekt
von 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-Imidazolinhydrochlorid
am Menschen
Dtsch. med. Wschr. 35, 1540 - 1547 (1966)
15. SCHNEIDER, K.W. und GATTENLÖHNER, W. :
Hämodynamische Untersuchungen nach St 155 (2-(2,6-Dichlor-
phenylamino)-2-Imidazolinhydrochlorid) beim Menschen
Dtsch. med. Wschr. 35, 1533-1539 (1966)
16. KOBINGER, W. :
Über den Wirkungsmechanismus einer neuen antihypertensiven
Substanz mit Imidazolinstruktur
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exper. Path. 258, 48 - 58 (1967)
17. VAN ZWIETEN, P.A. :
Über ein neues Antihypertensivum mit vorwiegend zentralem
Angriffspunkt (2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-Imidazolin-
hydrochlorid (St 155))
Klin. Wschr. 46, 77 - 80 (1968)
18. FORMANEK, K., LINDER, A. und SELZER, H. :
Die Beeinflussung der Empfindlichkeit des Gefäßsystems
gegenüber Noradrenalin und Hypertensin durch chronische
Vorbehandlung mit α - Methyl dopa und Reserpin
Med. Pharmacol. exp. 15, 45 - 54 (1966)
19. PLUMMER, A.J. :
Pharmakologie neuer Hypotensiva
in "Essentielle Hypertonie" hrsg. v. BOCK, K.D. und
COTTIER, P. ; Berlin 1960, 262 - 282
20. WADDEL, A.W. :
Adrenalin, Noradrenalin and potassium fluxes in rabbit aortic
J. Physiol. (London) 155, 209 - 220 (1961)

21. BEAVERS, W.R. and BLACKMORE, W.P.:
Effect of Chlorothiazide on vascular reactivity
Proc. Soc.exp. Biol. 98, 133 - 135 (1958)

22. BOCK, K.D. und GROSS, F.:
Abschwächung pressorischer Wirkungen durch Sali-Diuretica
Naunyn - Schmiedebergs Arch. exper. Path.
238 , 339 - 347 (1960)

23. GROSS, F. und LICHTLEN, P.:
Verstärkung der pressorischen Wirkungen von Renin,
drucksteigernden Peptiden und adrenergischen Wirkstoffen
nach Nephrektomie und bei Überdosierung von Kochsalz und
Cortexon an der Ratte
Naunyn- Schmiedebergs Arch. exper. Path.
235, 323 - 327 (1958)

24. KROMENBERG, G., STOEPEL, K. und SCHLOSSMANN, K.:
Zur Pharmakologie eines neuen Hochdruckmittels
in " Hochdruckforschung " Hrsg. HEILMEYER, I. und
HOLTMEIER, H.J.; Stuttgart 1965, 48 - 57

25. DUDECK, T.:
Der Einfluss von Ornithin⁸- Vasopressin (POR 8) auf die
Wirkungszeit des Mepivakins bei subcutaner Infiltration
Med. Diss. Mainz 1967

26. MERGUET, P., HEIMSOTH, V., MURATA, T. und BOCK, K.D.:
Experimentel Study on the Circulatory Effects of
2-(2,6- Dichlorphenylamino)-2-imidazolinhydrochloride
in Man
Pharmakol. Clin., (Berl.) 1, 30 - 37 (1968)

Für die Überlassung des Themas und eines Arbeitsplatzes danke ich Herrn Professor Dr. R. Duesberg.

Herrn Dr. C.A. Pierach danke ich sehr herzlich für die Einführung in die Methodik und die immer freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Zu besonderem Dank bin ich den Herren Dr. Scheidt und Dr. Dudeck aus dem Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation (Direktor: Prof. Dr. S. Koller) verpflichtet, die mich in allen statistischen Fragen berieten und bei der Durchführung der Berechnungen unterstützten.

Nach Professor Duesbergs Tod übernahm Professor Dr. S. Hänsli als Referent die Arbeit. Ihm sei recht herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

Am 5. Oktober 1941 wurde ich in Berlin geboren. Nach dem Tode meines Vaters, des Amtsgerichtsrates Rudolf Mandrella, der als Gegner des Nationalsozialismus 1943 hingerichtet wurde, siedelte meine Familie nach Osthofen bei Worms um. Dort wuchs ich auf und besuchte die Volksschule. Die Gymnasialjahre verbrachte ich an den Altsprachlichen Gymnasien zu Worms und Mainz, wo ich 1961 das Abitur machte. Das Medizinstudium begann ich 1961 in Würzburg; das Physikum legte ich in Erlangen ab. Während der klinischen Semester studierte ich in Mainz, wo ich 1966/67 das medizinische Staatsexamen absolvierte. 10 Monate der Medizinalassistentenzeit leistete ich an der 1. Med. Universitätsklinik in Mainz ab, wo ich auch die Promotionsarbeit beendete.

